PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationale ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

C07D 271/06, 413/04, A61K 31/41, 31/435

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 97/44333

A1

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

27. November 1997 (27.11.97)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP97/02555

(22) Internationales Anmeldedatum:

20. Mai 1997 (20.05.97)

(30) Prioritätsdaten:

196 20 041.5

17. Mai 1996 (17.05.96)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JURASZYK, Horst [DE/DE]; Kleiner Ring 14, D-64342 Seeheim (DE). GANTE, Joachim [DE/DE]; Stormstrasse 4, D-64291 Darmstadt (DE). WURZIGER, Hanns [DE/DE]; Greinstrasse 7b, D-64291 Darmstadt (DE). BERNOTAT-DANIELOWSKI, Sabine [DE/DE]; Liebigstrasse 5, D-61231 Bad Nauheim (DE). MELZER, Guido [DE/DE]; Mörikestrasse 6, D-65719 Hofheim (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).

MX, NO, PL, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, Fl, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR,

Veröffentlicht

Mis internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen
Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen

eintreffen.

(54) Title: 1,2,4-OXADIAZOLES AS ADHESION-RECEPTOR ANTAGONISTS

(54) Bezeichnung: 1,2,4-OXADIAZOLE AS ADHÄSIONSREZEPTOR-ANTAGONISTEN

$$V-(CH)_{q}-(CH)_{p}-(CH)_{n}-W-R^{3}$$
 $R^{1}-U-(CH_{2})_{m}-(CH)_{n'}$
 NHR^{2}
(1)

(57) Abstract

The invention concerns novel compounds of formula (I), in which R^1 , R^2 , R^3 , U, V, W, X, Y, Ar, m, n, n', p and q have the meanings given in claim 1, and their salts. These compounds and their salts inhibit the bonding of fibrinogen to the corresponding receptor and can be used in the treatment of thrombosis, osteoporosis, tumour diseases, apoplexy, cardiac infarction, ischaemia, inflammations, arteriosclerosis and osteolytic diseases.

(57) Zusammenfassung

Neue Verbindungen der Formel (I), worin R¹, R², R², R³, U, V, W, X, Y, Ar, m, n, n', p und q die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sowie deren Salze, hemmen die Bindung von Fibrinogen an den entsprechenden Rezeptor und können zur Behandlung von Thrombosen, Osteoporosen, Tumorerkrankungen, Apoplexie, Herzinfarkt, Ischämien, Entzündungen, Arteriosklerose un osteolytischen Erkrankungen eingesetzt werden.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | 81 | Slowenien |
|-----|------------------------------|----|-----------------------------|-----|-----------------------------|-----|------------------------|
| AM | Ammenica | FI | Finaland | LT | Litauen | 8K | Slowakei |
| AT | Osterreich | FR | Frankreich | LU | Luxenburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swaziland |
| AZ. | Aserbaidschan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TO | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechen land | | Republik Mazedonien | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungam | ML | Mali | 77 | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | 18 | Irland | MN | Mongolei | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Tirae1 | MIR | Mauretanien | UG | Uganda |
| BY | Belarus | 18 | Island | MW | Malawi | US | Vereinigte Staaten von |
| CA | Kanada | IT | Italien | MX. | Mexiko | | Amerika |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NB | Niger | UZ. | Usbekistan |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CM | Kamerun | | Korea | PL | Polea | | |
| CN | China | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | : |
| CU | Kuba | KZ | Kasachstan | RO | Rumknien | | |
| CZ | Tachechische Republik | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| DE | Deutschland | Ц | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DK | Dänemark | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| EE | Estland | LR | Liberia | SG | Singspur | | |
| | 4 | | | | | | |

1,2,4-OXADIAZOLE AS ADHĀSIONSREZEPTOR-ANTAGONISTEN

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5

$$V-(CH)_{q}-(CH)_{p}-(CH)_{n}-W-R^{3}$$
 $R^{1}-U-(CH_{2})_{m}-(CH)_{n'}$
 NHR^{2}

worin

NH₂, -C(=NH)-NH₂, H₂N-C(=NH)-NH-, einen einfach durch
-C(=NH)-NH₂ substituierten Phenylrest, einen unsubstituierten
oder einfach durch NH₂ substituierten Pyrimidinyl-, Tetrahydropyrimidinyl-, Pyridyl- oder Tetrahydropyridylrest,
einen unsubstituierten oder einfach durch Pyridyl substituierten
Piperazinyl- oder Piperidinylrest,
wobei NH, NH₂, -C(=NH)-NH₂ und H₂N-C(=NH)-NH- auch

wobei NH, NH₂, -C(=NH)-NH₂ und H₂N-C(=NH)-NH- auch einfach durch A-CO, Ar-alk-CO, A-O-CO, Ar-alk-O-CO oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein können,

jeweils unabhängig voneinander H, A-CO, A-O-CO, A-sulfonyl, einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, A-O, A-O-CO, CONH₂, NH₂ oder NO₂ substituierten Benzoyl-, Heteroaroyl- oder Phenylsulfonylrest,

R³ OH, A-O, NH-COOR⁴, einen Aminosäurerest ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus Ala, β-Ala, 3-Amino-3-alkylpropionsäure, 3-Amino-3-alkinylpropionsäure, 3-Amino-3-phenylpropionsäure, Aminomalonsäure, Asn, Asp, Arg, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Sar, Ser, Thr, Trp, Taurin, Tyr, Val,

bedeuten,

wobei die genannten Aminosäuren auch derivatisiert sein können, und die Aminosäurereste über die Aminogruppe mit dem Rest W verknüpft sind,

| 5 | R ⁴ | A oder Ar-alk, |
|----|----------------|--|
| | U | eine Bindung oder O, |
| 10 | V | eine Bindung, O, CONH oder S(O)k, |
| 10 | w | CO oder falls V eine Bindung und n, p und q Null bedeuten, auch SO ₂ , |
| 15 | X, Y | jeweils unabhängig voneinander N oder O, wobei X ≠ Y, |
| | Ar | unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, A-O, A-O-CO, CONH ₂ , NH ₂ oder NO ₂ substituiertes Phenyl, |
| 20 | · Hal | F, Cl, Br oder I, |
| | A | Alkyl mit 1-6 C-Atomen, |
| 25 | alk | alkylen mit 1-6 C-Atomen, |
| 20 | m | 0, 1, 2, 3 oder 4, |
| | n, n', q | jeweils unabhängig voneinander 0 oder 1, |
| 30 | k, p | jeweils unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 |

wobei, sofern es sich um Reste optisch aktiver Aminosäuren und Aminosäurederivate handelt, sowohl die D- als auch die L-Formen eingeschlossen sind,

sowie ihre Salze.

12271 (1990) beschrieben wird.

Ähnliche Verbindungen sind aus der EP-A1-0 381 033 bekannt.

5

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Vor allem wirken sie als Integrin-Inhibitoren, wobei sie insbesondere die Wechselwirkungen der α_V-Integrin-Rezeptoren mit Liganden hemmen. Besondere Wirksamkeit zeigen die Verbindungen im Fall der Integrine
 α_Vβ₃ und α_Vβ₅. Ganz besonders wirksam sind die Verbindungen als Adhäsionsrezeptor-Antagonisten für den Vitronectin-Rezeptor α_Vβ₃. Diese Wirkung kann z.B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von J.W. Smith et al. in J. Biol. Chem. 265, 11008-11013 und 12267-

20

B. Felding-Habermann und D.A. Cheresh beschreiben in Curr. Opin. Cell. Biol. $\underline{5}$, 864 (1993) die Bedeutungen der Integrine als Adhäsionsrezeptoren für die unterschiedlichsten Phänomene und Krankheitsbilder, speziell in Bezug auf den Vitronectinrezeptor $\alpha v \beta_3$.

25

Die Abhängigkeit der Entstehung von Angiogenese von der Wechselwirkung zwischen vaskulären Integrinen und extrazellulären Matrixproteinen ist von P.C. Brooks, R.A. Clark und D.A. Cheresh in Science 264, 569-71 (1994) beschrieben.

30

35

Die Möglichkeit der Inhibierung dieser Wechselwirkung und damit zum Einleiten von Apoptose (programmierter Zelltod) angiogener vaskulärer Zellen durch ein cyclisches Peptid ist von P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeld, T.-Hu, G. Klier und D.A. Cheresh in Cell 79, 1157-64 (1994) beschrieben.

10

15

20

30

eingesetzt werden.

Der experimentelle Nachweis, daß auch die erfindungsgemäßen Verbindungen die Anheftung von lebenden Zellen auf den entsprechenden Matrixproteinen verhindern und dementsprechend auch die Anheftung von Tumorzellen an Matrixproteine verhindern, kann in einem Zelladhäsionstest analog der Methode von F. Mitjans et al., J. Cell Science 108, 2825-2838 (1995), durchgeführt werden.

P.C. Brooks et al. beschreiben in J. Clin. Invest. <u>96</u>, 1815-1822 (1995) $\alpha_V \beta_3$ -Antagonisten zur Krebsbekämpfung und zur Behandlung tumorinduzierter angiogener Krankheiten. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können daher als Arzneimittelwirkstoffe insbesondere zur Behandlung von Tumorerkrankungen, Osteoporosen, osteolytischen Erkrankungen sowie zur Unterdrückung der Angiogenese im pathologischen Umfeld des Organismus

Verbindungen der Formel I, die die Wechselwirkung von Integrinrezep-

toren und Liganden, wie z. B. von Fibrinogen an den Fibrinogenrezeptor (Glycoprotein IIb/IIIa) blockieren, verhindern als GPIIb/IIIa-Antagonisten

die Ausbreitung von Tumorzellen durch Metastase. Dies wird durch folgende Beobachtungen belegt:

Die Verbreitung von Tumorzellen von einem lokalen Tumor in das vaskuläre System erfolgt durch die Bildung von Mikroaggregaten (Mikrothromben) durch Wechselwirkung der Tumorzellen mit Blutplättchen. Die

Tumorzellen sind durch den Schutz im Mikroaggregat abgeschirmt und werden von den Zellen des Immunsystems nicht erkannt.

Die Mikroaggregate können sich an Gefäßwandungen festsetzen, wodurch ein weiteres Eindringen von Tumorzellen in das Gewebe erleichtert wird. Da die Bildung der Mikrothromben durch Fibrinogenbindung an die Fibrino-

genrezeptoren auf aktivierten Blutplättchen vermittelt wird, können die GPIIa/IIIb-Antagonisten als wirksame Metastase-Hemmer angesehen werden.

Verbindungen der Formel I hemmen neben der Bindung von Fibrinogen,
Fibronectin und des Willebrand-Faktors an den Fibrinogenrezeptor der
Blutplättchen auch die Bindung weiterer adhäsiver Proteine, wie Vitro-

10

35

nectin, Kollagen und Laminin, an die entsprechenden Rezeptoren auf der Oberflache verschiedener Zelltypen. Sie verhindern insbesondere die Entstehung von Blutplättchenthromben und können daher zur Behandlung von Thrombosen, Apoplexie, Herzinfarkt, Entzündungen und Arteriosklerose eingesetzt werden.

Die Eigenschaften der Verbindungen können auch nach Methoden nachgewiesen werden, die in der EP-A1-0 462 960 beschrieben sind. Die Hemmung der Fibrinogenbindung an den Fibrinogenrezeptor kann nach der Methode nachgewiesen werden, die in der EP-A1-0 381 033 angegeben ist. Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung läßt sich in vitro nach der Methode von Born (Nature 4832, 927-929, 1962) nachweisen.

- Gegenstand der Erfindung sind demgemäß Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung als Integrin-Inhibitoren.
- Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der
 Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, zur Prophylaxe und/oder
 Therapie von Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Tumorerkrankungen, osteolytischen
 Krankheiten wie Osteoporose, pathologisch angiogenen Krankheiten wie
 z. B. Entzündungen, ophthalmologischen Krankheiten, diabetischer
 Retinopathie, makularer Degeneration, Myopia, okularer Histoplasmose,
 rheumatischer Arthritis, Osteoarthritis, rubeotischem Glaukom, ulcerativer
 Colitis, Morbus Crohn, Atherosklerose, Psoriasis, Restenose nach Angioplastie, viraler Infektion, bakterieller Infektion, Pilzinfektion, bei akutem
 Nierenversagen und bei der Wundheilung zur Unterstützung der Heilungsprozesse.

Die Verbindungen der Formel I können als antimikrobiell wirkende Substanzen bei Operationen eingesetzt werden, wo Biomaterialien, Implantate, Katheter oder Herzschrittmacher verwendet werden. Dabei wirken sie antiseptisch. Die Wirksamkeit der antimikrobiellen Aktivität kann durch das

von P.Valentin-Weigund et al., in Infection and Immunity, 2851-2855 (1988) beschriebene Verfahren nachgewiesen werden.

- Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre

 Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet,
 - (a) daß man eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

oder,

(b) daß man eine Verbindung der Formel II

15

10

20

worin R¹, U, R², m und n' die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und L Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bzw. leicht nucleophil substituierbare Abgangsgruppe bedeutet,

25

mit einer Verbindung der Formel III

30

worin V, W, R², R³, Ar, n, p und q die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

35

umsetzt, oder

(c) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin n' Null bedeutet, eine Verbindung der Formel IV

10 worin

n' 0, und

R¹, R³, U, V, W, X, Y, Ar, m, n, p und q die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

15 mit einer Verbindung der Formel V

R²-L V

worin L Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bzw. leicht nucleophil substituierbare Abgangsgruppe bedeutet,

umsetzt, oder

- 25 (d) daß man eine Aminogruppe durch Umsetzung mit einem amidinierenden Mittel in eine Guanidinogruppe umwandelt,
 - oder,
- (e) daß man einen Rest R³ in einen anderen Rest R³ umwandelt, indem man einen Ester der Formel I verseift, oder eine Carbonsäure der Formel I verestert,

oder,

35
(f) daß man eine Methylsulfinimidoylgruppe in eine Amidin-Gruppe überführt,

und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

Für alle Reste oder Parameter, die mehrfach auftreten, wie z. B. n oder R², gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

Verbindungen der Formel I, die ein oder mehr Chiralitätszentren besitzen, können in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Alle diese Formen (z.B. R- und S-Formen) und deren Gemische (z.B. die RS-Formen) sind in der Formel I eingeschlossen.

Die vor- und nachstehend aufgeführten Abkürzungen von Aminosäureresten stehen für die Reste folgender Aminosäuren:

15

10

| | Ala | Alanin |
|----|-----|----------------|
| | Asn | Asparagin |
| | Asp | Asparaginsäure |
| | Arg | Arginin |
| 20 | Cys | Cystein |
| | Gin | Glutamin |
| | Glu | Glutaminsäure |
| | Gly | Glycin |
| | lle | Isoleucin |
| 25 | Leu | Leucin |
| | Lys | Lysin |
| | Met | Methionin |
| | Phe | Phenylalanin |
| | Pro | Prolin |
| 30 | Sar | Sarkosin |
| | Ser | Serin |
| | Thr | Threonin |
| | Trp | Tryptophan |
| | Туг | Tyrosin |
| 35 | Val | Valin. |
| | | |

Ferner bedeuten nachstehend:

| | BOC | tertButoxycarbonyl |
|----|-------------|--|
| 5 | CBZ | Benzyloxycarbonyl |
| | DCCI | Dicyclohexylcarbodiimid |
| | DMF | Dimethylformamid |
| | Et | Ethyl |
| | Fmoc | 9-Fluorenylmethoxycarbonyl |
| | HOBt | 1-Hydroxybenzotriazol |
| 10 | Me | Methyl |
| | MBHA | 4-Methyl-benzhydrylamin |
| | Mtr | 4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-sulfonyl |
| | OBut | tertButylester |
| | OMe | Methylester |
| 15 | OEt | Ethylester |
| | POA | Phenoxyacetyl |
| | TFA | Trifluoressigsäure |
| | Trt | Trityl (Triphenylmethyl). |
| | | |

Sofem die vorstehend genannten Aminosäuren in mehreren enantiomeren Formen auftreten können, so sind vor- und nachstehend, z. B. als Bestandteil der Verbindungen der Formel I, alle diese Formen und auch ihre Gemische (z. B. die DL-Formen) eingeschlossen. Ferner können die Aminosäuren, z. B. als Bestandteil von Verbindungen der Formel I, mit entsprechenden an sich bekannten Schutzgruppen versehen sein.

In den vorstehenden Formeln hat Alkyl 1 bis 6, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4 C-Atome. Alkyl bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl.

30

Ferner bedeutet Alkyl Cyclobutyl, Methylencyclobutyl, Cyclopentyl, Methylencyclopentyl, Cyclohexyl oder Methylencyclohexyl, Methylencyclopropyl oder Cyclopropyl.

Alkylen bedeutet vorzugsweise Methylen, Ethylen, Propylen, ferner auch Butylen, Pentylen oder Hexylen.

Alkinyl bedeutet vorzugsweise Ethinyl, Propinyl, Butinyl, Pentinyl oder Hexinyl.

10

phenyl.

Alkanoyl bedeutet vorzugsweise Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Pentanoyl, Hexanoyl, Heptanoyl, Octanoyl, ferner Nonanoyl oder Decanoyl.

- 15 Ar ist Phenyl, vorzugsweise - wie angegeben - monosubstituiertes Phenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Methylphenyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p- Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-Aminocarbonylphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Methoxy-20 phenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p- Chlorphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2-Chlor-3-25 methyl-, 2-Chlor-4-methyl-, 2-Chlor-5-methyl-, 2-Chlor-6-methyl-, 2-Methyl-3-chlor-, 2-Methyl-4-chlor-, 2-Methyl-5-chlor-, 2-Methyl-6-chlor-, 3-Chlor-4methyl-, 3-Chlor-5-methyl- oder 3-Methyl-4-chlorphenyl, 2-Brom-3-methyl-, 2-Brom-4-methyl-, 2-Brom-5-methyl-, 2-Brom-6-methyl-, 2-Methyl-3-brom-, 2-Methyl-4-brom-, 2-Methyl-5-brom-, 2-Methyl-6-brom-, 3-Brom-4-methyl-, 3-Brom-5-methyl- oder 3-Methyl-4-bromphenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxy-30
- Aralkanoyl bedeutet vorzugsweise Benzoyl, unsubstituiertes, vorzugsweise
 wie angegeben monosubstituiertes Phenylacetyl, im einzelnen
 bevorzugt Phenylacetyl, o-, m- oder p-Methoxyphenylacetyl, o-, m- oder pEthoxyphenylacetyl, o-, m- oder p-Fluorphenylacetyl, o-, m- oder p-

10

15

Bromphenylacetyl, o-, m- oder p- Chlorphenylacetyl, o-, m- oder p-Methylphenylacetyl, o-, m- oder p-Ethylphenylacetyl, o-, m- oder p-Aminophenylacetyl, o-, m- oder p-Nitrophenylacetyl, o-, m- oder p-Aminocarbonylphenylacetyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenylacetyl, weiter bevorzugt 3-Phenylpropionyl, 4-Phenylbutyryl, 5-Phenylpentanoyl oder 6-Phenylhexanoyl.

Alkoxycarbonyl bedeutet vorzugsweise Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Pentyloxycarbonyl, femer auch Isopropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl oder Hexyloxycarbonyl.

Alkylsulfonyl bedeutet vorzugsweise Methylsulfonyl, weiterhin Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Butylsulfonyl, Isobutylsulfonyl, sek.-Butylsulfonyl oder tert.-Butylsulfonyl, femer auch Pentylsulfonyl oder 1-, 2- oder 3-Methylbutylsulfonyl.

Heteroaroyl ist vorzugsweise Furan-2- oder 3-carbonyl, Thiophen-2-oder 3-carbonyl, Pyrrol-1-, 2- oder 3-carbonyl, Imidazol-1-, 2-, 4- oder 5-carbonyl, Pyrazol-1-, 3-, 4- oder 5-carbonyl, Oxazol-2-, 4- oder 5-carbonyl, Isoxazol-3-, 4- oder 5-carbonyl, Thiazol-2-, 4- oder 5-carbonyl, Isothiazol-3-, 4- oder 5-carbonyl, Pyridin-2-, 3- oder 4-carbonyl, Pyrimidin-2-, 4-, 5- oder 6-carbonyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-carbonyl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-carbonyl, Tetrazol-1- oder 5-carbonyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-carbonyl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-carbonyl, 1,3,4-Thiadiazol-4- oder -5-carbonyl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-carbonyl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-carbonyl, Pyridazin-3- oder 4-carbonyl, Pyrazin-carbonyl, Benzofuran-2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-carbonyl, Indol-1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-carbonyl oder

Chinolinyl-2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-carbonyl.

30

35

R¹ bedeutet vorzugsweise NH₂, -C(=NH)-NH₂, H₂N-C(=NH)-NH-, 4-Piperazinyl, 4-(4-Pyridyl)-piperazin-1-yl, weiter bevorzugt einen durch -C(=NH)-NH₂ para-substituierten Phenylrest, 5-Pyrimidinyl oder 2-Amino-5-pyrimidinyl, 1,4,5,6-Tetrahydropyrimidinyl oder 2-Amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidinyl, 2-Amino-3,4,5,6-tetrahydropyridin-4- oder 5-yl, 3- oder 4-

Piperidinyl oder 1-(4-Pyridyl)-piperidin-3- oder 4-yl, ferner 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder 2-Amino-4- oder 5-pyridyl.

R² ist vorzugsweise H, Alkanoyl, Alkoxycarbonyl, Alkylsulfonyl, 5 unsubstituiertes Benzoyl, Heteroaroyl oder Alkylsulphonyl, vorzugsweise wie angegeben - monosubstituiertes Benzoyl, im einzelnen bevorzugt Benzoyl, o-, m- oder p-Methylbenzoyl, o-, m- oder p-Ethylbenzoyl, o-, moder p-Propylbenzoyl, o-, m- oder p- Isopropylbenzoyl, o-, m- oder p-tert.-Butylbenzoyl, o-, m- oder p-Aminobenzoyl, o-, m- oder p-Aminocarbonyl-10 benzoyl, o-, m- oder p-Nitrobenzoyl, o-, m- oder p-Methoxybenzoyl, o-, moder p-Ethoxybenzoyl, o-, m- oder p-Fluorbenzoyl, o-, m- oder p-Brombenzoyl, o-, m- oder p- Chlorbenzoyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylbenzoyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylbenzoyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorbenzoyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-15 Dichlorbenzoyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibrombenzoyl, 2-Chlor-3-methyl-, 2-Chlor-4-methyl-, 2-Chlor-5-methyl-, 2-Chlor-6-methyl-, 2-Methyl-3-chlor-, 2-Methyl-4-chlor-, 2-Methyl-5-chlor-, 2-Methyl-6-chlor-, 3-Chlor-4-methyl-, 3-Chlor-5-methyl- oder 3-Methyl-4-chlorbenzoyl, 2-Brom-3-methyl-, 2-Brom-4-methyl-, 2-Brom-5-methyl-, 2-Brom-6-methyl-, 20 2-Methyl-3-brom-, 2-Methyl-4-brom-, 2-Methyl-5-brom-, 2-Methyl-6-brom-, 3-Brom-4-methyl-, 3-Brom-5-methyl- oder 3-Methyl-4-brombenzoyl, 2,5oder 3,4-Dimethoxybenzoyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl,

Die in der Bedeutung für R^3 genannten Aminosäuren und Aminosäurerste können auch derivatisiert sein, wobei die N-Methyl-, N-Ethyl-, N-Propyl-, N-Benzyl-, N-Phenethyl- oder C_{α} -Methylderivate bevorzugt sind.

Isopropylsulfonyl, Butylsulfonyl, Phenylsulfonyl oder p-Tolylsulfonyl.

Ganz besonders bevorzugt bedeutet R³ Hydroxy, Alkoxy, Ala, β-Ala, 3-Amino-3-alkylpropionsäure, 3-Amino-3-alkinylpropionsäure, 3-Amino-3-phenylpropionsäure, Asn, Asp, Gly, Pro, Sar, Ser, N-Benzylglycin, N-Phenethylglycin, N-Benzyl-β-alanin, N-Phenethyl-β-alanin, Aminomalonsäure, sowie die Alkylester, insbesondere die Methyl- oder Ethylester der vorstehenden Aminosäuren bzw. Aminosäurederivate.

35

Alkoxy bedeutet vorzugsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy oder tert.-Butoxy.

Weiter bevorzugt sind die Propyl-, Butyl-, tert.-Butyl-, Neopentyl- oder Benzylester der Carboxygruppen.

Ferner sind bevorzugt die Derivate von Asp und Glu, insbesondere die Methyl-, Ethyl, Propyl, Butyl, tert.-Butyl, Neopentyl- oder Benzylester der Seitenketten-carboxygruppen, ferner auch Derivate von Arg, das an der -NH-C(=NH)-NH₂ -Gruppe mit einem Acetyl-, Benzoyl-, Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylrest substituiert sein kann.

Aminoschutzgruppe bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl, Phenylacetyl, Benzoyl, Toluyl, POA, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Iodethoxycarbonyl, CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC, Mtr oder Benzyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

Ist in den Verbindungen der Formel I der Parameter n', n oder q gleich Null, so fehlt auch der Rest NHR², NHR² bzw. q.
Die Bedeutung von X ist immer ungleich der von Y.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ig ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

| | | X | Ο, |
|----|-------|-----------------|--------------------|
| | | Y | N, |
| | | V | eine Bindung und |
| | | W | CO bedeuten; |
| 5 | in Ib | R¹ | NH NH ₂ |
| | | U | eine Bindung, |
| 10 | | m, n und n' | 0, |
| | | X | 0, |
| | | Y | Ν, |
| | | V | O, |
| | | p | 1 oder 2 und |
| 15 | | W | CO bedeuten; |
| 20 | in Ic | R ¹ | HN } |
| 20 | | U | eine Bindung, |
| | | n, n' und p | 0, |
| • | | X | 0, |
| | | Y V | N, |
| 25 | | | eine Bindung und |
| 25 | | W | CO bedeuten; |
| | in Id | R ¹ | HN} · |
| 30 | | U | eine Bindung, |
| | | m, n, n', p und | q 0, |
| | | X | Ο, |
| | | Y | N, |
| | ē ". | V | eine Bindung und |
| 35 | | W | SO₂ bedeuten; |
| | | | |

| | in le | R ¹ | N} · |
|------------|-------|----------------|--|
| | | U | eine Bindung, |
| 5 | | n, n' und p | 0, |
| | | X | Ο, |
| | | Y | N, |
| | | V | eine Bindung und |
| | | W | CO bedeuten; |
| 10 | | | |
| | in If | R ¹ | einen einfach durch -C(=NH)-NH2 substituierten |
| | | | Phenylrest, 4-Piperidyl oder 4-Pyridyl, |
| | | R ³ | OH oder β-Ala, |
| | | U | eine Bindung, |
| 15 | | V | eine Bindung oder O, |
| | | W | CO, |
| | | X | O, |
| | | Y | N, |
| | | m | 0, 1, 2 oder 3, |
| 20 | | n, n' | 0 und |
| | | p | 1 bedeuten; |
| 25 | in Ig | R ¹ | HN } . |
| | | U | eine Bindung, |
| | | m und n' | 0, |
| | | X | Ο, |
| | | Y | N, |
| 30 | | V | O oder CONH, |
| - <u>-</u> | | р | 1, |
| | | n | 1 und |
| | | W | CO bedeuten; |
| | | | |

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl,

Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondem sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

10

30

35

5

Die Verbindungen der Formel I können erhalten werden, indem man sie aus ihren funktionellen Derivaten durch Solvolyse, insbesondere Hydrolyse oder durch Hydrogenolyse in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR"

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Aminound/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind ins-

10

15

besondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyloder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2lodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und 20 bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder 25 Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-30 Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind. Die COOH-Gruppen in Asparaginsäure und Glutaminsäure werden bevorzugt in Form ihrer tert.-Butylester geschützt (z. B. Asp(OBut)).

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit
starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit

10

15

20

25

anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Die Tritylgruppe wird zum Schutz der Aminosäuren Histidin, Asparagin, Glutamin und Cystein eingesetzt. Die Abspaltung erfolgt, je nach gewünschtem Endprodukt, mit TFA / 10% Thiophenol, wobei die Tritylgruppe von allen genannten Aminosäuren abgespalten wird, bei Einsatz von TFA / Anisol oder TFA / Thioanisol wird nur die Tritylgruppe von His, Asn und Gln abgespalten, wogegen sie an der Cys-Seitenkette verbleibt.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ oder Benzyl)
können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie
Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken

zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammomiumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

5

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt. Die Ausgangsverbindungen der Formel II und III sind in der Regel neu. Sie können aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

10

In den Verbindungen der Formel II bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester oder ein Imidazolid, die üblicherweise in den verschiedenen Peptidkupplungsmethoden eingesetzt werden.

15

20

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Amidkomponente der Formel II bzw. des Alkylierungsderivates der Formel III kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.

25

30

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylgiykol oder Ethylgiykol). Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon;

35

Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF);

Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefel-kohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

5

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V erfolgt vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel, unter Zusatz einer Base und bei Temperaturen wie oben angegeben.

10 In den Verbindungen der Formel V bedeutet L vorzugsweise Cl oder Br.

Derivate mit freier primärer oder sekundärer Aminogruppe werden zweckmäßig in geschützter Form umgesetzt. Als Schutzgruppen kommen die zuvor genannten in Frage.

15

20

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R¹ H₂N-C(=NH)-NH-bedeutet, kann man eine entsprechende Aminophenylverbindung mit einem amidinierenden Mittel behandeln. Als amidinierendes Mittel ist 1-Amidino-3,5-dimethylpyrazol (DPFN) bevorzugt, das insbesondere in Form seines Nitrats eingesetzt wird. Man arbeitet zweckmäßig unter Zusatz einer Base wie Triethylamin oder Ethyl-diisopropylamin in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 120 °C, vorzugsweise zwischen 60 und 120 °C.

25

Zur Veresterung kann man eine Säure der Formel I (R³ = OH) mit einem Überschuß eines Alkohols (R³ = Alkoxy oder Benzyl) behandeln, zweckmäßig in Gegenwart einer starken Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise zwischen 20 und 50 °C.

30

35

Umgekehrt kann ein Ester der Formel I (R³ = Alkoxy oder Benzyl) in die entsprechende Säure der Formel I (R³ = OH) umgewandelt werden, zweckmäßig durch Solvolyse nach einer der oben angegebenen Methoden, z.B. mit NaOH oder KOH in Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 40 °C, vorzugsweise zwischen 10 und 30 °C.

10

15

Zur Herstellung eines Amidins der Formel I (R¹ = -C(=NH)-NH₂) kann man an ein Nitril der Formel I (R¹ = CN) Ammoniak anlagem. Die Anlagerung erfolgt bevorzugt mehrstufig, indem man in an sich bekannter Weise a) das Nitril mit H₂S in ein Thioamid umwandelt, das mit einem Alkylierungsmittel, z.B. CH₃I, in den entsprechenden S-Alkyl-imidothioester übergeführt wird, welcher seinerseits mit NH₃ zum Amidin reagiert, b) das Nitril mit einem Alkohol, z.B. Ethanol in Gegenwart von HCI in den entsprechenden Imidoester umwandelt und diesen mit Ammoniak behandelt, oder c) das Nitril mit Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid umsetzt und das Produkt anschließend hydrolysiert.

Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder
substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten
Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer
Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und
+30°.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säure-20 additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. 25 Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. 30 Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Lauryl-35 schwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natriumoder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden
Ammoniumsalze umgewandelt werden.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nichtchemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

20

25

30

35

10

15

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle. Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungsund/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere von Hypertonie und Herzinsuffizienz verwendet werden.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

20

25

10

15

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel, wobei auch eine Trennung der nachfolgend beschriebenen Isomeren erfolgt, und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

30

Der in den nachfolgend aufgeführten Beispielen vorkommende 4-(Carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl-Rest bedeutet

der 4-(Sulfoethylaminocarbonyl)-phenyl-Rest bedeutet

10 Beispiel 1

15

20

25

30

35

Eine Lösung aus 14,7 g 3-Cyanbenzoesäure, 21,5 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 58 g Kaliumcarbonat in 600 ml Methanol und 25 ml Wasser wird unter Rückfluß erhitzt. Man arbeitet wie üblich auf, löst den Rückstand in Wasser, säuert an und erhält nach Abtrennung des Niederschlags 16,8 g 3-[Amino-(hydroxyimino)methyl-]benzoesäure, F. 220°.

Eine Lösung aus 13,3 g 3-[Amino-(hydroxyimino)methyl-]benzoesäure ("C") und 12,23 g 4-Cyanbenzoylchlorid in 150 ml Eisessig wird unter Rückfluß erhitzt. Man arbeitet wie üblich auf, kristallisiert aus DMF um, und erhält 3-[5-(4-Cyanphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzoesäure, F. > 300°. Eine Lösung aus 2,0 g 3-[5-(4-Cyanphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzoesäure, 1,25 g β -Alanin-tert.-butylester-hydrochlorid, 1,2 g HOBt, 1,45 g N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-hydrochlorid und 1,53 g N-Methylmorpholin in 25 ml DMF wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 2,86 g 5-p-Cyanphenyl-3-[3-(tert.-butoxycarbonyl-ethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, F. 188-190°.

2,8 dieser Verbindung wird in einer Mischung aus 40 ml Pyridin, 5 ml Triethylamin und 5 ml DMF unter Eiskühlung mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und man erhält nach üblicher Aufarbeitung 2,96 g 5-p-Thiocarbamoylphenyl-3-[3-(tert.-butoxycarbonyl-ethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, F. 173-178°. 2,9 g der zuletzt genannten Verbindung werden in 100 ml Aceton suspendiert und mit 16,9 ml Methyliodid bei Raumtemperatur gerührt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 3,71 g 5-p-Methylsulfinimidoylphenyl-3-

[3-(tert.-butoxycarbonyl-ethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydroiodid, F. 183-185° (Zers.).

Eine Lösung aus 3,6 g 5-p-Methylsulfinimidoylphenyl-3-[3-(tert.-butoxy-carbonyl-ethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydroiodid und 5,6 g Ammoniumacetat in 300 ml Methanol wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 1,8 g 5-p-Amidino-phenyl-3-[3-(tert.-butoxycarbonyl-ethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, F. 298-302° (Zers.).

1,0 g 5-p-Amidino-phenyl-3-[3-(tert.-butoxycarbonyl-ethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol wird in 12 ml HCl-gesättigtem Dioxan unter Zusatz von 2,4 ml Wasser bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 0,86 g 5-p-Amidino-phenyl-3-[3-(carboxyethylamino-carbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 291-292°.

15 Analog erhält man durch Esterhydrolyse

von 5-p-Amidino-phenyl-3-[4-(tert.-butoxycarbonyl-ethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol

5-p-Amidino-phenyl-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-20 1,2,4-oxadiazol, F. 293°.

Beispiel 2

Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 3-Cyanphenol und
Hydroxylamin-hydrochlorid das 3-[Amino-(hydroxylmino)methyl-]phenol,
Hydrochlorid, F. 220°.

Durch anschließende Umsetzung mit 4-Cyanbenzoylchlorid erhält man 3-[5-(4-Cyanphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenol, F. 212-217°.

Dieses Produkt ergibt mit Bromessigsäure-tert.-butylester das 5-p-Cyan-phenyl-3-[3-(tert.-butoxycarbonyl-methoxy)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, F. 118-123°.

Durch Reaktion analog Beispiel 1 erhält man daraus 5-p-Amidino-phenyl-3-[3-(tert.-butoxycarbonyl-methoxy)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

Durch Esterspaltung erhält man daraus 5-p-Amidino-phenyl-3-[3-(carboxy-methoxy)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 288-290°.

30

35

Analog erhält man durch Esterhydrolyse

von 5-p-Amidino-phenyl-3-[4-(tert.-butoxycarbonyl-methoxy)-phenyl]-1,2,4- oxadiazol

5-p-Amidino-phenyl-3-[4-(carboxymethoxy)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 288° (Zers.).

Beispiel 3

- 10 Eine Lösung aus 3,25 g 4-(1-BOC-piperidin-4-yl)-buttersäure und 2,43 g 1,1'-Carbonyldiimidazol in 60 ml THF wird 1,5 h unter Rückfluß erhitzt. Daneben werden 2,16 g 4-[Amino-(hydroxyimino)-methyl]-benzoesäure ("A") in 60 ml Wasser unter Zugabe von 4,1 ml 2N Natronlauge gelöst. In diese Lösung wird die Lösung des Buttersäureimidazolid-Derivates 15 getropft. Man rührt eine Stunde, arbeitet wie üblich auf und erhält 4-[4-(1-BOC-piperidin-4-yl)-butyrylamino-(hydroxyimino)methyl]-benzoesäure, F. 157-159°. 2.6 g davon werden in Pyridin bei 100 °C cyclisiert. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 2,3 g 5-(BOC-piperidin-4-ylpropyl)-3-(4-carboxy-20 phenyl)-1,2,4-oxadiazol, F. 192-194°. Durch Umsetzung von 1,86 g der vorstehenden Verbindung mit 0,82 g β -Alanin-tert.-butylester ("B") erhält man analog Beispiel 1 5-(BOC-piperidin-4-ylpropyl)-3-[4-(tert.-butoxycarbonyl-ethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4oxadiazol als Öl, das anschließend in mit HCl gesättigtem Diethylether ge-25 rührt wird. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 0,45 g 5-(Piperidin-4-yl-
 - Analog erhält man durch schrittweise Umsetzung und Abspaltung der Schutzgruppen, wie oben beschrieben,

propyl)-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol,

- von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit "A" und "B"
 5-(Piperidin-4-yl)-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4oxadiazol, Hydrochlorid, F. 249-251°;
- von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit "C" und "B"

Hydrochlorid, F. 196 ° (Zers.).

10

15

20

| - 7 |
|--|
| 5-(Piperidin-4-yl)-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4 oxadiazol; |
| von 2-(1-BOC-piperidin-4-yl)-essigsäure mit "A" und "B" 5-(Piperidin-4-ylmethyl)-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-pheny 1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 92° (Zers.); |
| von 2-(1-BOC-piperidin-4-yl)-essigsäure mit "C" und "B" 5-(Piperidin-4-ylmethyl)-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-pheny 1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 154 ° (Zers.); |
| von 4-(Pyridin-4-yl)-buttersäure mit "A" 5-(Pyridin-4-ylpropyl)-3-(4-carboxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol, F. 25 |
| von 3-(1-BOC-piperidin-4-yl)-propionsäure mit "A" 5-(Piperidin-4-ylethyl)-3-(4-carboxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. > 290° und anschließender Umsetzung mit "B" 5-(Piperidin-4-ylethyl)-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]- |

von 4-(Pyridin-4-yl)-buttersäure mit "A" und "B"

1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 264-265°;

5-(Pyridin-4-ylpropyl)-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 244-245°;

25

von 3-(1-BOC-piperidin-4-yl)-propionsäure mit "C" 5-(Piperidin-4-ylethyl)-3-(3-carboxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 281°;

von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit "C" und "B"

5-(Piperidin-4-yl)-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4oxadiazol, Hydrochlorid, F. 220-224° (Zers.);

von 3-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-propionsäure mit "C" und "B"

5-(Piperidin-4-ylethyl)-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 120°;

| von 4-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-buttersäure mit "C" und "B" |
|--|
| 5-(Piperidin-4-ylpropyl)-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]- |
| 1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 85° (Zers.): |

von 4-(4-Pyridyl)-buttersäure mit "C"

3-[Amino-(4-(4-pyridyl)-butyryloxylmino)methyl]-benzoesäure, F. 199° und daraus durch Cyclisierung in Pyridin bei 100°

5-(Pyridin-4-ylpropyl)-3-(3-carboxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 186-188°;

von Pyridin-4-carbonsäure mit "C" und "B"

5-(Pyridin-4-yl)-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 225-226°;

15

25

10

von Pyridin-4-carbonsäure mit "A" und "B"

5-(Pyridin-4-yl)-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 283-287°;

von 4-(Pyridin-4-yl)-buttersäure mit "C" und "B"
5-(Pyridin-4-ylpropyl)-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 177-179°;

Nach Abspaltung der BOC-Gruppe aus 5-(BOC-piperidin-4-ylpropyl)-3-(4-carboxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol und üblicher Aufarbeitung erhält man 5-(Piperidin-4-ylpropyl)-3-(4-carboxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 291-293°.

Analog erhält man durch Umsetzung, Abspaltung der Schutzgruppen und üblicher Aufarbeitung

von 4-(1-BOC-piperidin-4-yl)-buttersäure mit p-[Amino-(hydroxyimino)-methyl]-phenylessigsäure

5-(Piperidin-4-yl-propyl)-3-(p-carboxymethylphenyl)-1,2,4-35 oxadiazol, Hydrochlorid, F. 256-258°;

- von (S)-2,6-Di-(BOC-amino)-hexansäure mit "C" und "B" (S)-5-(1,5-Diaminopent-1-yl)-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;
- von (S)-2-Butylsulfonylamino-6-BOC-amino-hexansäure mit "C" und "B" (S)-5-(1-Butylsulfonylamino-5-amino-1-pentyl)-3-[3-(carboxyethyl-aminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;
- von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit (S)-O-[4-(Amino-(hydroxyimino)-methyl)-phenyl]-N-(butylsulfonyl)-serin

(S)-3-[4-(5-(4-Piperidyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl-)-phenoxy]-2-(butylsulfonylamino)-propionsäure;

von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit "A" und (S)-2-(Butylsulfonylamino)-β-alanin-tert.-butylester

(S)-3-[4-(5-(4-Piperidyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzamido]-2-(butylsulfonylamino)-propionsäure.

Analog erhält man durch Umsetzung von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit "C" und 3-Amino-3-phenyl-propionsäure-tert.-butylester mit anschließender Abspaltung der Schutzgruppen

5-(Piperidin-4-yl)-3-[3-(carboxy-(2-phenyl)-ethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 168°;

25 Beispiel 4

35

Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 3-Cyanphenol und Hydroxylamin-hydrochlorid das 3-[Amino-(hydroxyimino)methyl-]phenol, Hydrochlorid, F. 220°.

Durch anschließende Umsetzung mit 4-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-buttersäure analog Beispiel 3 erhält man 3-[5-(1-BOC-Piperidin-4-ylpropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenol.

Dieses Produkt ergibt mit Bromessigsäure-tert.-butylester das 5-(1-BOC-Piperidin-4-ylpropyl)-3-[3-(tert.-butoxycarbonyl-methoxy)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

Durch Abspaltung der BOC- und Estergruppe erhält man 5-(Piperidin-4-ylpropyl)-3-[3-(carboxymethoxy)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, F. 241-245°.

Analog erhält man aus 5-(1-BOC-Piperidin-4-yipropyl)-3-[4-(tert.-butoxycarbonyl-methoxy)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol

5-(Piperidin-4-ylpropyl)-3-[4-(carboxymethoxy)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

Beispiel 5

10

15

5

Analog Beispiel 3 erhält man aus 1-BOC-piperidin-4-carbonsäure und 3-[3-(Amino-(hydroxyimino)-methyl)-benzolsulfonamido]-propionsäure ("D", F. 139°; erhältlich durch Umsetzung von 3-(3-Cyanbenzolsulfonamido)-propionsäure mit Hydroxylamin-hydrochlorid) die Verbindung 3-[3-(Amino-(1-BOC-4-piperidinyl-carbonyloxyimino)-methyl)-benzolsulfonamido]-propionsäure.

Durch Cyclisierung in Eisessig und Abspaltung der BOC-Gruppe erhält man daraus 5-(4-Piperidinyl)-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

20

Analog erhält man durch Umsetzung

von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit 3-[4-(Amino-(hydroxyimino)-methyl)-benzolsulfonamido]-propionsäure ("E")

25

5-(4-Piperidinyl)-3-[4-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Acetat, F. 253-260° (Zers.);

von 2-(1-BOC-piperidin-4-yl)-essigsäure mit "E"

5-(Piperidin-4-ylmethyl)-3-[4-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

von 2-(1-BOC-piperidin-4-yl)-essigsäure mit "D"

5-(Piperidin-4-ylmethyl)-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

35

30

von 3-(1-BOC-piperidin-4-yl)-propionsäure mit "E"

| 5- | (Piperidin-4-ylethyl)-3-[4-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]- |
|-----------|---|
| 1,2,4-oxa | |

von 4-(Pyridin-4-yl)-buttersäure mit "E"

5-(Pyridin-4-ylpropyl)-3-[4-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

von 3-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-propionsäure mit "D"

5-(Piperidin-4-ylethyl)-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-

10 1,2,4-oxadiazol;

von 4-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-buttersäure mit "D"

5-(Piperidin-4-ylpropyl)-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

15

25

5

von Pyridin-4-carbonsäure mit "D"

5-(Pyridin-4-yl)-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

20 von Pyridin-4-carbonsäure mit "E"

5-(Pyridin-4-yl)-3-[4-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

von 4-(Pyridin-4-yl)-buttersäure mit "D"

5-(Pyridin-4-ylpropyl)-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

Beispiel 6

Analog Beispiel 5 erhält man aus 1-BOC-piperidin-4-carbonsäure und 3-[3-(Amino-(hydroxyimino)-methyl)-benzolsulfonamido]-ethansulfonsäure die Verbindung 3-[3-(Amino-(1-BOC-4-piperidinyl-carbonyloxyimino)-methyl)-benzolsulfonamido]-ethansulfonsäure.

Durch Cyclisierung in Eisessig und Abspaltung der BOC-Gruppe erhält man daraus 5-(4-Piperidinyl)-3-[3-(sulfoethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

10

15

25

Analog erhält man durch Umsetzung

- von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit 3-[4-(Amino-(hydroxyimino)-methyl)-benzolsulfonamido]-ethansulfonsäure
- 5-(4-Piperidinyl)-3-[4-(sulfoethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;
- von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit 3-[4-(Amino-(hydroxyimino)-methyl)-benzamido]-ethansulfonsäure
- 5-(4-Piperidinyl)-3-[4-(sulfoethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;
- von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit (2S)-2-Benzolsulfonylamino-3-[4-(amino-(hydroxyimino)-methyl)-benzoylamino]-propionsäuresäure-methylester
- (2S)-2-Benzolsulfonylamino-3-[4-(5-piperidin-4-yl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzoylamino]-propionsäuresäuremethylester, Hydrochlorid, F. 141°, und anschließender Esterspaltung
- 20 (2S)-2-Benzolsulfonylamino-3-[4-(5-piperidin-4-yl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzoylamino]-propionsäuresäure, Hydrochlorid, F. 154°;
 - von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit (2S)-2-[(4-Tolyl)-sulfonylamino]-3-[4-(amino-(hydroxyimino)-methyl)-benzoylamino]-propionsäuresäuremethylester
 - (2S)-2-[(4-Toyl)-sulfonylamino]-3-[4-(5-piperidin-4-yl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzoylamino]-propionsäuresäuremethylester und anschließender Esterspaltung
- (2S)-2-[(4-Toyl)-sulfonylamino]-3-[4-(5-piperidin-4-yl-30 [1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzoylamino]-propionsäuresäure, Hydrochlorid, FAB 514.

Beispiel 7

Analog Beispiel 3 erhält man durch Umsetzung von 3-Nitropropionsäure mit 3-[3-(Amino-(hydroxyimino)-methyl)-benzolsulfonamido]-propionsäure

("D") die Verbindung 5-(2-Nitroethyl)-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

Durch Hydrierung an Palladium auf Aktivkohle erhält man daraus 5-(2-Aminoethyl)-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

Durch anschließende Umsetzung mit 3,5-Dimethylpyrazol-1-form-amidinium-nitrat (DPFN) erhält man 5-(2-Guanidinoethyl)-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

Beispiel 8

10

15

30

5

Analog Beispiel 1 erhält man aus 4-Cyanbenzoylchlorid und 3-[3-(Amino-(hydroxyimino)-methyl)-benzolsulfonamido]-propionsäure ("D") die Verbindung

5-(4-Cyanphenyl)-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

Durch anschließende Umsetzung mit H₂S, nachfolgender Methylierung und Umsetzung mit Ammoniumacetat erhält man 5-p-Amidino-phenyl-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

20 <u>Beispiel 9</u>

Zu einer Lösung von (S)-3-[4-(5-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzamido]-2-amino-propionsäure ("F") in DMF gibt man äquimolare Mengen Methylsulfonylchlorid und Cäsiumcarbonat. Man rührt eine Stunde, arbeitet wie üblich auf und erhält (S)-3-[4-(5-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzamido]-2-(methylsulfonylamino)-propionsäure.

Analog erhält man aus "F" und p-Toluolsulfonsäurechlorid
(S)-3-[4-(5-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzamido]2-(p-tolylsulfonylamino)-propionsäure.

Durch Abspattung der BOC-Gruppe erhält man aus

(S)-3-[4-(5-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzamido]-2-(methylsulfonylamino)-propionsäure

| (S)-3-[4-(5-(Piperidin-4-yl)- | 1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzamido]-2- |
|-----------------------------------|---------------------------------------|
| (methylsulfonylamino)-propionsäur | · · · · · · · · · · · · · · · · · · · |

- (S)-3-[4-(5-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzamido]-2-(p-tolylsulfonylamino)-propionsäure
- (S)-3-[4-(5-(Piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzamido]-2-(p-tolylsulfonylamino)-propionsäure.

Beispiel 10

10

5

Durch Veresterung mit Methanol erhält man aus 5-(Piperidin-4-yl-propyl)-3-(p-carboxymethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol

5-(Piperidin-4-yl-propyl)-3-(p-methoxycarbonylmethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol, Acetat, F. 183° und

15

aus 5-(Piperidin-4-yl)-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol

5-(Piperidin-4-yl)-3-[3-(methoxycarbonylethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 190-191°

20

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 I zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

30

35

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $NaH_2PO_4 \cdot 2 H_2O$, 28,48 g $Na_2HPO_4 \cdot 12 H_2O$ und 0,1 g Benzalkonium-chlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 I auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

10

5

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

15

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

20

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapsein

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 I zweifach destilliertem
Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingun-

- 36 -

gen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

- 3}-

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5 R^1 -U-(CH₂)_m-(CH)_n· 1 10 worin R^1 NH₂, -C(=NH)-NH₂, H₂N-C(=NH)-NH-, einen einfach durch -C(=NH)-NH₂ substituierten Phenylrest, einen 15 unsubstituierten oder einfach durch NH2 substituierten Pyrimidinyl-, Tetrahydropyrimidinyl-, Pyridyl- oder Tetrahydropyridylrest. einen unsubstituierten oder einfach durch Pyridyl substituierten Piperazinyl- oder Piperidinylrest, 20 wobei NH, NH₂, -C(=NH)-NH₂ und H₂N-C(=NH)-NHauch einfach durch A-CO, Ar-alk-CO, A-O-CO, Ar-alk-O-CO oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein können, 25 R², R² jeweils unabhängig voneinander H, A-CO, A-O-CO, A-sulfonyl, einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, Alkyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, CONH₂, NH₂ oder NO₂ substituierten Benzoyl-, Heteroaroyl- oder Phenylsulfonylrest, 30 R^3 OH, A-O, NH-COOR⁴, einen Aminosäurerest ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus Ala, β-Ala, 3-Amino-3-alkylpropionsäure, 3-Amino-3-alkinylpropionsäure, 3-Amino-3-phenylpropionsäure, 35

Aminomalonsäure, Asn, Asp, Arg, Cys, Gln, Glu, Gly,

| 5 | | His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Sar, Ser, Thr, Trp, Taurin, Tyr, Val, wobei die genannten Aminosäuren auch derivatisiert sein können, und die Aminosäurereste über die Aminogruppe mit dem Rest W verknüpft sind, |
|-----------|----------------|--|
| | R ⁴ | A oder Ar-alk, |
| 10 | U | eine Bindung oder O, |
| | V | eine Bindung, O, CONH oder S(O) _k , |
| 15 | W | CO oder falls V eine Bindung und n, p und q Null bedeuten, auch SO ₂ , |
| | X, Y | jeweils unabhängig voneinander N oder O, wobei X ≠ Y, |
| 20 | Ar | unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, A-O, A-O-CO, CONH ₂ , NH ₂ oder NO ₂ substituiertes Phenyl, |
| 25 | Hai | F, Cl, Br oder I, |
| 20 | A | Alkyl mit 1-6 C-Atomen, |
| | alk | alkylen mit 1-6 C-Atomen, |
| 30 | m | 0, 1, 2, 3 oder 4, |
| | n, n', q | jeweils unabhängig voneinander 0 oder 1, |
| 35 | k, p | jeweils unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 |
| | bedeuten, | |

wobei, sofern es sich um Reste optisch aktiver Aminosäuren und Aminosäurederivate handelt, sowohl die D- als auch die L-Formen eingeschlossen sind,

5

sowie ihre Salze.

- 2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1
- a) 5-p-Amidino-phenyl-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;
 - 5-p-Amidino-phenyl-3-[3-(carboxymethoxy)-phenyl]-1,2,4oxadiazol;

15

- c) 5-(4-Piperidinyl)-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;
- d) 5-(Piperidin-4-ylpropyl)-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-20 phenyl]-1,2,4-oxadiazol;
 - e) 5-(Pyridin-4-ylpropyl)-3-(3-carboxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol;
- f) 5-(4-Pyridiny!)-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-25 oxadiazol;
 - g) 5-(4-Piperidinyl)-3-[4-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;
- h) 5-(4-Piperidinyl)-3-[4-(sulfoethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

35 3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet,

(a) daß man eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

oder,

5

20

30

35

(b) daß man eine Verbindung der Formel II

10 R1-U-(CH₂)_m-(CH)_{n'} NHR^{2'}

worin R¹, U, R², m und n' die in Anspruch 1 angegebenen
Bedeutungen haben und L Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähige
veresterte OH-Gruppe bzw. leicht nucleophil substituierbare
Abgangsgruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel III

worin V, W, R², R³, Ar, n, p und q die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, oder

(c) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin n' Null bedeutet, eine Verbindung der Formel I

5

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & &$$

worin

n' 0, und

10 R¹, R³, U, V, W, X, Y, Ar, m, n, p und q die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel V

15 R²-L

worin L Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bzw. leicht nucleophil substituierbare Abgangsgruppe bedeutet,

٧

20 umsetzt, oder

- (d) daß man eine Aminogruppe durch Umsetzung mit einem amidinierenden Mittel in eine Guanidinogruppe umwandelt,
- 25 oder,
 - (e) daß man einen Rest R³ in einen anderen Rest R³ umwandelt, indem man einen Ester der Formel I verseift, oder eine Carbonsäure der Formel I verestert,

30 oder,

- (f) daß man eine Methylsulfinimidoylgruppe in eine Amidin-Gruppe überführt,
- und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

- 4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
- 5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.
- Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als GPIIb/IIIa-Antagonisten zur Bekämpfung von Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen und Arteriosklerose.
- 7. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als α_V-Integrininhibitoren zur Bekämpfung von pathologisch angiogenen Erkrankungen, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen und Infektionen.
- 8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung 25 eines Arzneimittels.
- Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1
 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der
 Bekämpfung von Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Apoplexie, Tumoren, Osteoporose,
 Entzündungen und Infektionen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 97/02555

| 4 01 4001 | FICATION OF SUBJECT MATTER | | |
|--|--|---|---|
| IPC 6 | C07D271/06 C07D413/04 A61K31/ | 41 A61K31/435 | |
| According to | o International Patent Classification (IPC) or to both national classific | eation and IPC | |
| | SEARCHED | | |
| Minimum do IPC 6 | commentation searched (classification system followed by classification CO7D A61K | on symbols) | |
| Documenta | tion searched other than minimum documentation to the extent that (| such documents are instuded in the fields sea | rohed |
| Electronic d | ista base consulted during the international search (name of data be | see and, where practical, search terms used) | |
| C. DOCUM | ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Ottation of document, with indication, where appropriate, of the re- | levant passages | Relevant to claim No. |
| X | GB 935 523 A (AZIENDE CHIMICHE F ANGELINI FRANCESCO) 28 August 19 see claim 1 | | 1 |
| X | US 4 135 910 A (R. K. HOWE) 23 3 1979 see example 5 | January | 1 |
| A | WO 94 22846 A (PFIZER INC.) 13 (1994) see page 31, line 7 - page 31, line 8 - page 31, line 8 - page 31, line 9 - page 3 | | 1-9 |
| A | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 102, no. 8, 28 March 1977 & JP 51 143669 A (TAKEDA CHEM. LTD.), 10 December 1976, see abstract | | 1-9 |
| | | , | |
| | | -/ | |
| X Furt | ther documents are listed in the continuation of box C. | Patent family members are listed i | n annex. |
| "A" docume consist "E" earlier of filing of "L" docume which citatio "O" docume other of the Date of the | ent defining the general state of the art which is not dered to be of particular relevance documents but published on or after the international date and which may throw doubts on priority delain(s) or is offset to establish the publication date of another in or other special reason (as specified) ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or means ent published prior to the international filing date but han the priority date claimed. October 1997 | *T* tatar document published after the lints or priority date and not in conflict with olted to understand the principle or the invention *X* document of particular relevance; the consent be considered novel or cannot involve an inventive step when the do *Y* document of particular relevance; the consinct be considered to involve an indicument is combined with one or mainteness, such combined with one or mainteness, such combined the large document member of the same patent. *2* document member of the international sea | the application but bery underlying the deimed invention the considered to oursent is taken alone lairned invention rentime step when the one other auch docu- us to a person skilled family |
| | | | |
| THE STATE I | mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018 | Authorized officer Herz, C | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 97/02555

| | PCT/EP 97/02555 | | /02555 |
|-------------|---|--|-----------------------|
| C.(Continue | ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | | Relevant to claim No. |
| A | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 104, no. 5, 4 May 1977 & JP 52 000272 A (TAKEDA CHEM. IND., LTD.), 5 January 1977, see abstract | | 1-9 |
| A | S. YURIGI ET AL.: "Syntheses of N-heterocyclic compounds. IV. Hypocholesterolemic 1,2,4-oxadiazole derivatives" CHEM. PHARM. BULL., vol. 21, no. 9, 1973, pages 1885-1893, XP002040656 | | 1-9 |
| A | S. BORG ET AL.: "1,2,4-Oxadiazole derivatives of phenylalanine: potential inhibitors of substance P endopeptidase" EUR. J. NED. CHEM., vol. 28, no. 10, 1993, pages 801-819, XP002040657 the whole document | | 1-9 |
| | · | | : |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent tamily members

Intern...onal Application No
PCT/EP 97/02555

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|------------------|-------------------------|------------------|
| GB 935523 A | ·••····· | US 3251840 A | 17-05-66 |
| US 4135910 A | 23-01-79 | NONE | |
| WO 9422846 A | 13-10-94 | FI 941452 A | 01-10-94 |

Form PCT/ISA/210 (patent family ennex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. January Aktenzeichen
PCT/EP 97/02555

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 C07D271/06 C07D413/04 A61K31/41 A61K31/435 Nach der Internationalen Patentidassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK **B. RECHERCHIERTE GEBIETE** Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 C07D A61K Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Anspruch Nr. GB 935 523 A (AZIENDE CHIMICHE RIUNITE X 1 ANGELINI FRANCESCO) 28.August 1963 siehe Anspruch 1 US 4 135 910 A (R. K. HOWE) 23. Januar 1979 X 1 siehe Beispiel 5 WO 94 22846 A (PFIZER INC.) 13.0ktober Α 1-9 siehe Seite 31, Zeile 7 - Seite 31, Zeile 22: Ansprüche 1-33 PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Α 1-9 vol. 102, no. 8, 28.März 1977 & JP 51 143669 A (TAKEDA CHEM. IND. LTD.), 10.Dezember 1976, siehe Zusammenfassung -/--Weitere Veröffentlichungen eind der Fortsetzung von Feld C zu X Siehe Anhang Patentfamilie entnehmen *T* Spätsre Veröffentlichung, die nach dem internationalen Ammeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Besondere Katagorien von angegabenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beenspruchte Erindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderlecher Tätigfeit beruhend betrachtet werden "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Priorititeenspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenberloht genannten Veröffentlichung belegt werd soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die besnapruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhand betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Veröffentlichung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahafiegend ist avegeführt) "O" Veröffentlichung, die eich auf eine mündliche Offenbarung, eine Barndzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "&" Vertifientlichung, die Mitglied derselben Palantfamilie ist Datum des Abschlusses der internationalen Recherche Absendedatum des internationalen Recherchenberichte **27.** 10. 97 9.0ktober 1997 Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde **Bevolimitohtigter Bedienstater** Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 Herz. C

1

. : 1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. unales Aktenzeichen
PCT/EP 97/02555

| | PC1/EP 97/02355 | | 702333 |
|-------------|--|-------------|--------------------|
| C.(Fortsetz | ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
| Ketegories | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht komme | enden Teile | Betr. Ansprush Nr. |
| A | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 104, no. 5, 4.Mai 1977 & JP 52 000272 A (TAKEDA CHEM. IND., LTD.), 5.Januar 1977, siehe Zusammenfassung | | 1-9 |
| A | S. YURIGI ET AL.: "Syntheses of N-heterocyclic compounds. IV. Hypocholesterolemic 1,2,4-oxadiazole derivatives" CHEM. PHARM. BULL., Bd. 21, Nr. 9, 1973, Seiten 1885-1893, XP002040656 | | 1-9 |
| A | S. BORG ET AL.: "1,2,4-0xadiazole derivatives of phenylalanine: potential inhibitors of substance P endopeptidase" EUR. J. MED. CHEM., Bd. 28, Nr. 10, 1993, Seiten 801-819, XP002040657 * gesamtes Dokument * | | 1-9 |
| | | | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angeben zu Veröffentlichungen, die zur selben Palentfamilie gehören

Internuncies Attenzeichen
PCT/EP 97/02555

| im Recherchenbericht angeführtes Palentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| GB 935523 A | | US 3251849 A | 17-05-66 |
| US 4135910 A | 23-01-79 | KEINE | |
| WO 9422846 A | 13-10-94 | FI 941452 A | 01-10-94 |

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentiamilie)(Juli 1992)